

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE ^{N°} 468

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PHAM-HUU-TRUNG

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 8 Avril 1926, à KAMPOT (Cambodge)

présentée et soutenue publiquement le

**L'ACIDOSE RENALE
HYPERCHLOREMIQUE IDIOPATHIQUE
DE L'ENFANT**

Président : Monsieur M. LAMY (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir Delavigne

PARIS - VI -

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

PHAM-HUU-TRUNG

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 8 avril 1926 à Kampot (Cambodge)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

L'ACIDOSE RENALE HYPERCHLOREMIQUE

IDIOPATHIQUE DE L' ENFANT

--:-

Président : Monsieur M. LAMY (Professeur)

--:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1958.



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN.....Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEESSEUR.....Jean VERNE

I. PROFESSEURS

	MM
Anatomie.....	CORDIER
Anatomie pathologique.....	DELARUE
Bactériologie.....	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. et aux Sports }	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale.....	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale.....	BERNARD J
Carcinologie.....	N.
Chimie Méd.....	JAYLE
(Hôtel Dieu.....	BROCQ
Clinique Chir. (Broussais.....	G.d'ALLAINES
(Salpêtrière.....	MOULONGUET
(Cochin.....	QUENU
Clinique Chir. réparatrice et orthop. }	{MERLE d'AUBI- GNE
Clinique de Cardiologie.....	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et d'orthop.....	FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.....	MONOD
Clinique de la Tuberculose.....	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.....	{PETIT- DUTAILLIS
Clinique de Puéricult.....	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques }	{DEGOS
Clinique des mal. du sang.....	CHEVALLIER
Clinique mal. du système nerv.....	ALAJOUANINE

Clinique des maladies des e...	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales } et de l'encéphale }	DELAY
Clinique du diabète sucré et des } maladies de la nutrition }	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO
	BARIETY
	J. BESANÇON
Cliniques Médicales	MOREAU
	de GENNES
Clinique méd. hydro-climat. théér.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V. -R.
	LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales	VARANGOT
	LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	FEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JC ANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MEEKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAÎTRES DE CONFÉRENCES-AGREGÉS ET AGREGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL		(DUBOST
	(DEBEYRE		(FAUREL
	(DELMAS		(FLABEAU
	(OLIVIER G.		(GERMAIN
	(Melle GAU-		(GOSSET
Ana. Path.	(THIER V.	Pat. Chir.	(LAURENCE
	(BUSSEUR		(LORTAT-JACOB
	(GOUYGOU		(MATHEY
Bactério-)	(CHRISTOL		(OLIVIER (Cl)
logie)	(NEVOT		(POILLEUX
Biol. méd.	(BOURLIERE		(THOMERET
	(ETTORI		(VERNE (J M)
Chimie méd.	(POLONOVSKI J	Pat. expé-	(MAURICE
Dermato-syphil.	(DUPERRAT	riment.	(LOEPER
Embryologie	(TUCHMANN		(POUVIER
	(BULLIARD		(BOUDIN
Histologie	(COUJARD		(BRICAIRE
	(N...		(BRISSAUD
Hydrologie	(CORNET		(CASTAIGNE
	(BOYER		(CONTE
Hygiène	(DEPARIS		(DEROT
Mal. infect.	(BASTIN		(DOMART
Médecine)	(DEROBERTE	Pat. méd.	(LAMOTTE
légale et)	(GAULTIER		(LAROCHÉ
du Trav.)	(HADENGUE		(MACREZ
Neurochir.	(DAVID		(MILLIEZ
Neurologie	(LHERMITTE		(PEQUIGNOT
	(GRASSET		(PERRAULT
	(LE LORIER		(RAMBERT
	(LEPAGE		(ROYER
Obstétrique	(MERGER		(THIEFFRY
	(MORIN		(TURIAF
	(RAVINA		(WOLFRAMM
	(ROBEY		(JOSEPH
Ophtalmo-)	(BREGEAT	Pédiatrie	(POLONOVSKI Cl.
logie)	(DESVIGNES		(MOZZICONACCI
Orthopédie	(JUDET		(Melle LEVY
Oto-rhino-)	(AUBRY	Pharmacol.	(CHEYMOL
(laryngo.)	(MADURO		
Parasito.	(BRUMPT		(BARGETON
Parasito.col.	(CHABAUD	Physiol.	(DEJOURS
	(ABOULKER		(PARROT
	(BARCAT	Physique	(DJOURNO
Pat. chir.	(BAUMANN	médicale	(GOUGEROT
	(CAUCHOIX	Pneum. ptis.	(KREIS

	MM.		MM.
Psychiatrie	{ BARUK	Stomato	{ CHAPUT Mme
	{ PICHOT		{ CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Urologie	COUVELAIRE
	{ HUGUIER		{ BROUET
	{ LEGER		{ DREYFUS
Clinique ch.	{ PADOVANI		{ FAUVERT
	{ ROUX	Clinique mé.	{ HAGUENAU
	{ RUDLER		{ HAMBURGER
	{ SICARD		{ KOURILSKY
Clinique } obstét. }	{ ECALLE		{ MARCHAL
	{ MAYER		{ SOULIE
Clinique } ophtal }	{ OFFRET		
	{ RENARD		

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
..... (Melles DUMAITRE
Bibliothécaires. LE NOIR
..... METIN
..... QUIEVREUX

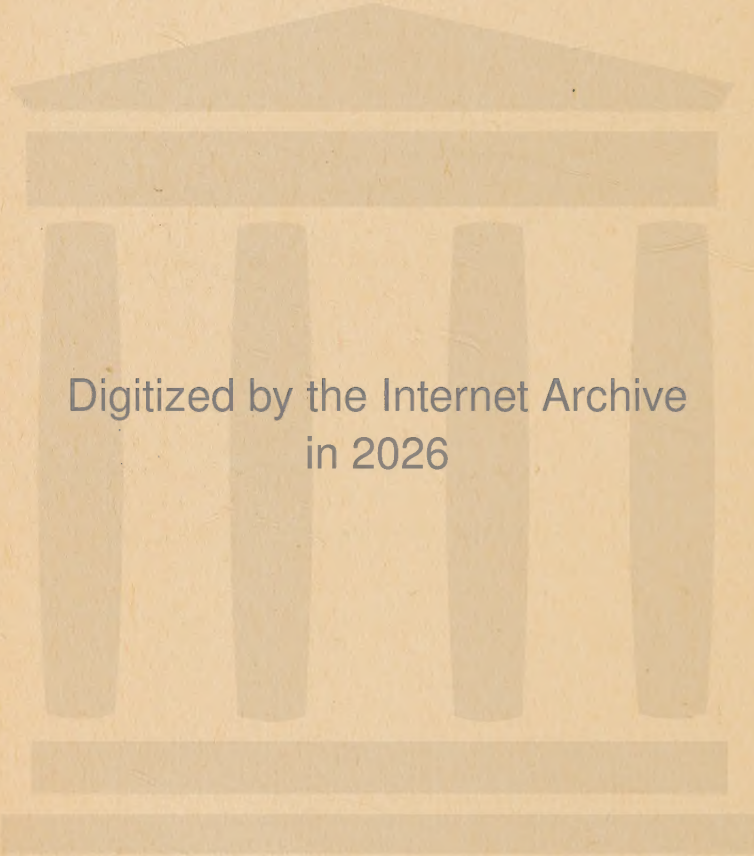
Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Maurice LAMY

Professeur de Génétique à la Faculté
de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital des Enfants-
Malades
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Nos hommages respectueux.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur R. DEBRE

Qui nous a accueilli dans son
service et nous a assuré un
constant soutien.

Notre profonde admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé
Pierre MOZZICONACCI

Qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse et qui nous
a avec une constante bien-
veillance guidé et soutenu
dans le travail.

Notre profonde gratitude.

A nos Maîtres qui ont guidé nos pas

comme externe :

Monsieur le Professeur H. MONDOR
Monsieur le Professeur P. HARVIER
Monsieur le Docteur R. CLAISSE
Monsieur le Docteur R. WORMS
Monsieur le Professeur R. GARCIN

comme externe en premier :

Monsieur le Docteur A. GROSSIORD

comme interne :

Monsieur le Professeur Agrégé M. CONTE

Monsieur le Professeur P. CHEVALLIER

Monsieur le Docteur A. LAPORTE

Monsieur le Professeur R. DEGOS

Monsieur le Professeur R. DEBRE

Monsieur le Professeur R. MOREAU

Monsieur le Professeur J. CATHALA

Monsieur le Professeur Agrégé P. MOZZICONACCI

A nos Conférenciers

Monsieur le Professeur Agrégé M. BOUREL
Monsieur le Professeur Agrégé P. DEJOURS
Monsieur le Docteur M. LEGRAIN
Monsieur le Docteur H. LESTRADET
Monsieur le Docteur R. MEARY

A tous nos Amis d'Internat

L'ACIDOSE RENALE HYPERCHLOREMIQUE
IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT

- :-

INTRODUCTION

-:-

L'existence des tubulopathies est connue de longue date. Leur étude est d'une grande valeur théorique et pratique : Théorique, car elles viennent illustrer dans le domaine pathologique l'altération d'une ou de plusieurs fonctions du tubule rénal. Pratique, car malgré le caractère souvent irréversible de ces altérations, la thérapeutique correctrice ou compensatrice permet dans une certaine mesure d'éviter ou d'en réduire les conséquences néfastes.

Nous nous intéressons ici à un aspect bien particulier qui est celui de l'acidose rénale hyperchlorémique idiopathique de l'enfant, dont parmi les premiers pionniers figurent les noms de R. Lightwood et F. Albright.

Nous rapportons tout d'abord l'observation d'un cas survenu chez une fille de 5 ans dont nous avons pu suivre l'évolution pendant 2 ans.

A propos de ce cas, nous ferons une étude complète historique, clinique, radiologique et biologique de l'affection.

La physiopathogénie sera envisagée à la lumière des travaux sur la physiologie du tubule rénal avec toutes les restrictions sur le caractère temporaire sur ces dernières notions.

Nous rapporterons également les résultats des travaux expérimentaux effectués par quelques auteurs pour essayer de reproduire l'affection ou tout au moins les principaux éléments du tableau.

Les principaux arguments de diagnostic positif et différentiel seront dégagés. En effet, il n'est pas toujours si aisé. La précocité du diagnostic n'est pas négligeable car il y a intérêt à ce que le traitement soit institué avant l'installation de lésions irréversibles au niveau du squelette et du parenchyme rénal.

Le traitement est essentiellement basé sur les considérations physiopathogéniques. Les résultats obtenus permettraient de juger de leur bien-fondé. Certes, s'il est impossible de corriger l'altération initiale du tubule rénal, il est néanmoins possible d'éviter ou de corriger un certain nombre de ses conséquences néfastes sur l'organisme en particulier sur le squelette.

Le pronostic reste malgré tout réservé dans cette affection en raison des lésions de néphrocalcinose et d'insuffisance rénale qui en sont la plus grave complication.

OBSERVATION

-:-

Marie A.D.P., née le 15-7-50 après une grossesse et un accouchement normaux. Son développement restait sans incident jusqu'à l'âge de 10 mois. A partir de cette date, l'enfant devint anorexique et polydipsique.

A 16 mois, découverte d'un rachitisme avec incurvation des membres inférieurs. Ce rachitisme qui n'est pas traité au début, s'est aggravé ; à partir de 3 ans, l'enfant a reçu pendant 2 ans de la vitamine D et du Calcium sans succès.

Examinée à l'âge de 5 ans $\frac{1}{2}$ l'enfant pèse 14 kg 500 pour une taille de 0,91 m. Le retard staturo-pondéral est manifeste (moyenne à cet âge : 1,07 m - 17 kg). Il existe des déformations rachitiques importantes.

L'examen radiologique du squelette révèle une décalcification diffuse des os. L'aspect incurvé des diaphyses, le contour des épiphyses irrégulier, flou, dentelé. L'âge osseux est de 3 ans (absence de point d'ossification du semi-lunaire et du grand Trochanter).

D'autre part, l'examen radiologique sans préparation de la région lombaire montre une néphrocalcinose punctiforme bilatérale. L'urographie intraveineuse vient confirmer le siège médullaire des calcifications, l'absence de

lithiase et une légère dilatation des cavités droites, mais pas de malformations de l'arbre urinaire.

Il s'agit donc d'un rachitisme avec néphrocalcinose survenu chez un enfant de 5 ans $\frac{1}{2}$. Ce tableau nous incite à pratiquer des explorations plus poussées

Dans les urines, il existe :

- des traces d'albumine, pas de corps réducteurs. Dans le culot : quelques leucocytes, hématies et cellules épithéliales, des sels amorphes et des colibacilles (d'une façon inconstante). pH (mesuré à plusieurs reprises sur des urines fraîches non infectées et à différents moment du nyctémère) oscille entre 6 et 7. Densité = 1006 à 1012.

Dans le sang :

- N.F. 4.900.000 G.R.
11.000 G.Bl.
75 % poly neutros.
Urée sanguine : 0,59 g %.

pH	7,29	7,23
Cl	119 mEq	115 mEq
CO ₃ H	13,70 mEq	12,10 mEq

Il existe une acidose sanguine manifeste avec hyperchlorémie plasmatique et réserve alcaline basse.

L'étude du métabolisme P - Ca montre :

Ca séri- que mg/L	P séri- que mg/L	Ph.tases alc.	Ca uri- naire mg/24h	P urina- ire mg/24h	Taux de réabsorp- tion tubu- laire du P
107	38	17 u. B.	100	459	67 %

La phosphaturie est donc élevée et le coef-
ficient de réabsorption du P = 67 % très di-
minué (normalement au-dessus de 90 %).

- L'épreuve de Volhard : 240 cc éliminés
en 2 heures pour une ingestion de 270 cc,
densité varie entre 1006-1012.

- La fonction glomérulaire est très légè-
ment altérée:

- clearance à la créatinine 72,5 cm³/min.

- La fonction tubulaire est étudiée par :

- la chromatographie des acides aminés
des urines qui montre une discrète élévation
de leur élimination (notons l'absence de cris-
taux de cystine à l'examen de la cornée par
l'ophtalmologiste).

- la recherche de sucre ou d'autres
corps réducteurs, qui est constamment négati-
ve.

- Nous pratiquons une épreuve de surchar-
ge au Cl NH₄ pour étudier la fonction acido-
basique et l'ammoniogenèse des tubules rénaux.

Tableau :

Jours	vol. des urines en cc	pH	NH ₃ en mEq	Acidi- té ti- trable	Acidi- té totale	Cl ⁻ mEq	Na ⁺ mEq	K ⁺ mEq	Ca ⁺⁺ mg	Créati- nine en mg
1er j. avant	900	6,7	-	-	-	-	-	-	108	-
2ème j. avant	750	6,9	9	-	-	16,5	9	31	-	187
3ème j. avant	900	7	10	4,5	14,5	33	2,7	23	-	180
1er j.	770	6,7	7,7	5	12,5	32	19	24	-	135
2ème j.	900	6,7	13	5,4	18,4	45	22,5	36	153	290
3ème j.	1000	6,6	10	6	16	52	21	42	-	200

4ème j.	1000	6,5	8,7	9	17,7	57	30	46	150	200
5ème j.	750	6,6	9	5	14	41	15	38		262
1er j. après	800	6,6	10	6	16	36	20	27		280
2ème j. après	750	6,6	9	3,7	12,7	30	21	23		232

Cette épreuve démontre :

- une absence d'acidification des urines (pH jamais au-dessous de 6,5).
- l'absence de toute élévation marquée de l'acidité titrable dans les urines,
- aucune augmentation de l'ammoniurie,
- par contre, une élimination accrue des bases :

Na, K et Ca maximum au 4ème jour.

L'épreuve à la parathormone d'Ellsworth a été pratiquée avec 200 unit. (tableau ci-contre).

Elle révèle une augmentation très faible de la phosphaturie : 12,5 %.

Ainsi les explorations biochimiques révèlent : une acidose sanguine avec hyperchlorémie et R.A. basse, des urines alcalines et une calciurie et phosphaturie élevées, une hypophosphorémie relative avec phosphatasémie élevée.

o

Le reste de l'examen montre :

- l'absence de cristaux de cystine sur la cornée,
- un cholestérol sanguin à 1,99 g
- une acidité gastrique normale : HCl libre : 1,16 g - HCl total : 3,36.

Heures	Vol. des urines en cc	P en mg/L	P pour le vol. total	Créatinine mg/L	Excrétion P/Créat.
16 à 8 h	600	396	237	228	1,74
8 à 12 h	210	500	105	232	2,15
12 à 16 h	225	465	104	230	2,02
16 à 20 h	0				
20 à 24 h	105	687	72	420	1,64
0 à 4 h	220	557	122	336	1,66
4 à 8 h	55	687	37	406	1,68

Un traitement d'épreuve est entrepris : l'enfant a reçu 3,40 g de bicarbonate de Na par jour et réparti en 4 fois, pendant 5 semaines (du 15 février au 2 mars). A cette dernière date, les résultats obtenus sont les suivants :

- Cliniquement, l'enfant pèse 17,700 kg , soit un gain de 3,200 kg, mesure 0,93 m, soit 2 cm de plus.

- Biologiquement : dans le sang il y a correction de l'acidose, la chlorémie est redevenue normale ; seule la R.A. reste encore basse.

$$\text{pH} = 7,42$$

$$\text{Cl}^- = 103 \text{ mEq /L}$$

$$\text{CO}_3\text{H}^- = 18,86 \text{ mEq/L}$$

$$\text{Calcémie} = 113 \text{ mg/L}$$

$$\text{Phosphorémie} = 56 \text{ mg/L}$$

$$\text{Phosphatases alcalines} = 9 \text{ unités B.}$$

La calciurie, qui était élevée (100 mg/24heures) avant le traitement est fortement réduite à 13 mg/24 heures. La réaction de Sulkowitch est devenue très faiblement positive.

- Du point de vue rénal : les urines persistent alcalines, pH au-dessus de 7. A l'épreuve de Volhard, la densité urinaire est entre 1010-1020.

Le traitement alcalinisant par le bicarbonate de Na est continué depuis sans interruption sauf de très courtes périodes de quelques jours pour des examens biologiques. La dose initiale de 3,40 g est rapidement augmentée à :

4 g de mars 56 à août 56
6 g d'octobre 56 à janvier 57
8 g de février 57 à mars 57
10 g de mars 57 à janvier 58.

Au traitement alcalinisant correcteur qui n'est pas sans inconvénient aux très fortes doses, ce que nous verrons ultérieurement, un régime pauvre en chlore essentiellement par restriction du chlorure de Na est ajouté à partir de Février 1957.

L'enfant est revu à plusieurs reprises et les résultats obtenus sur les différents plans sont les suivants :

Cliniquement : la croissance staturo-pondérale est satisfaisante. L'enfant a un poids de 20,500 kg en Janvier 1958 (la moyenne pour une jeune fille de son âge, 7 ans, serait $22 \text{ kg} \pm 3,250 \text{ kg}$), une taille de 1,11 m (la moyenne : $1,19 \pm 4,7$).

Tout arrêt du traitement entraîne rapidement une anorexie et une chute pondérale. La morphologie générale de l'enfant est transformée : l'incurvation des membres inférieurs, la proéminence du ventre, l'hyperlordose ont considérablement diminué (Les photographies successives permettent d'illustrer ces éléments).

Du point de vue squelettique, 5 mois après le traitement (en Juin 1956) on note : une diminution de l'ostéomalacie, la densité opaque des os étant accrue. Les contours épiphysaires sont plus nets et cernés d'un liseré foncé. On assiste à une véritable efflorescence de points d'ossification : au niveau du carpe, point d'ossification du semi-lunaire, du scaphoïde, du trapèze. Puis, au bout de 10 mois de traitement (en Octobre 1956) d'autres points d'ossification viennent s'ajouter aux

précédents: au niveau du carpe, celui du trapézoïde - au coude, celui de la tête radiale. L'âge osseux de l'enfant est alors entre 5 et 6 ans : ainsi tout le retard de l'âge osseux est rapidement rattrapé.

Du point de vue sanguin : il est moins aisé de réduire l'acidose d'une façon parfaite. Le pH sanguin n'ayant pu être pratiqué comme un examen de routine, nous nous contentons de suivre l'évolution par les dosages de la chlorémie et de la R.A.

La chlorémie est rapidement réduite à des valeurs normales. Cependant à partir d'octobre 1956, elle persiste élevée malgré l'augmentation de la dose de bicarbonate, ce qui nous amène à diminuer l'apport exogène de chlore par un régime avec restriction de chlorure de Na à partir de Février 1957.

La R.A. est beaucoup plus difficile à ramener à des chiffres normaux sans augmenter la dose de bicarbonate de Na à des taux élevés et non dépourvus d'inconvénient. Il faut se contenter, comme l'a préconisé R. Lightwood, d'obtenir des chiffres voisins de 20 mEq/L. ou de 45 volumes.

Du point de vue urinaire, il faut envisager trois éléments essentiels :

- le caractère alcalin,
- la concentration urinaire en Calcium,
- la fréquence de l'infection.

Ces trois facteurs interviennent dans le déterminisme de la précipitation calcique d'où néphrocalcinose.

Le traitement alcalinisant augmente le degré

d'alcalinité des urines. Elles ont un pH entre 7 et 8, mais n'ont jamais dépassé 8. Cette accentuation favorise l'infection, ce qui nous a contraint à plusieurs reprises à l'emploi d'antibiotiques. A ce propos, il faut faire la remarque suivante : l'étude du pH urinaire doit être faite sur des urines fraîchement émises et en dehors de toute infection.

La calciurie qui était forte au départ est réduite par la suite

Ca ⁺⁺ ur.	Janv.	mars	oct.	fév.	mars	fév.
	56	56	56	57	57	58
% en mg	112		107	19	24	39,5
par 24h	100	13	128		32	

La remontée de la calciurie en octobre 56 correspond à une insuffisance du traitement alcalinisant (chlorémie à 112 mEq/L - R.A. = 14 mEq/L). Un traitement idéal serait celui qui permettrait d'obtenir une calciurie très basse sans augmenter le pH urinaire et sans favoriser l'infection urinaire. Nous nous heurtons ainsi à des facteurs opposés. Nous essayons de tourner la difficulté par différents moyens :

- éviter de corriger d'une façon trop rigoureuse l'acidose hyperchlorémique et se contenter d'obtenir pour le chlore sanguin et la R.A. des chiffres voisins des limites normales (108 mEq/L pour le chlore et 20 mEq/L pour la R.A.),

- diminuer l'apport alimentaire de chlore,

- apprécier la calciurie par la réaction

de Sulkowitch ; l'enfant est remis au bicarbonate de Na depuis Février 1958 en commençant par 5 g et en augmentant de 1 g toutes les semaines jusqu'à ce que la réaction de Sulkowitch soit devenue négative ou très faiblement positive. Elle a pu, pour l'instant, être maintenue à 6 g avec un Sulkowitch négatif.

Du point de vue rénal : la néphrocalcinose ne semble pas progresser. A l'examen radiologique, les opacités punctiformes médullaires ne sont augmentées ni en nombre, ni en intensité. Cependant, la connaissance de nombreux cas de néphrocalcinose vérifiée histologiquement, en particulier chez les nourrissons atteints d'acidose hyperchlorémique idio-pathique, incite à la prudence avant tout jugement sur ce point.

Au bout de deux ans de traitement, nous avons voulu réapprécier le fonctionnement du tubule rénal du point de vue de la régulation acido-base. Une épreuve de charge au chlorure d' NH_4 est pratiquée après une brève interruption de traitement :

	Cl^-	Acidi- té ti- trable	Na^+	K^+	NH_3^+	Ca^{++}
avant	9,3		5,1	22,5	10,6	96 mg/24
1 ^{ère} épreuve mEq/24h						
1 ^{er} j.	14,1		6,7	30	10,6	159
2 ^{ème} j.	28,1		7,1	25,1	10	172
3 ^{ème} j.	57,7		12,6	50,7	27	364
4 ^{ème} j.	38,6	10mEq/ 24 h	6,1	32,5	14,1	270
5 ^{ème} j.	51			35,8	14,7	

L'épreuve a été faite avec 3 g de ClNH_4 , soit environ 70 mEq par jour, ce qui correspond à environ pour son poids et sa taille à environ 100 mEq/m²/24 h. Au cours de l'épreuve, le pH urinaire n'est jamais descendu au-dessous de 6. Comme lors de la première épreuve, on note une réponse maximale au 3ème, 4ème jour :

- l'ammoniurie est légèrement augmentée au 3ème jour, 27 mEq/24 h soit environ 38 mEq/m²/24 h (nettement au-dessous de 100 mEq/m²/24 h pour une excrétion maximale admise par Talbot);

- l'acidité titrable ne peut être appréciée par suite du manque du chiffre de départ; néanmoins, elle reste faible : 0,5 mEq/kg/24 h.

- Une élimination accrue du Na^+ , surtout du K^+ et du Ca^{++} .

Il faut signaler que cette épreuve est mal supportée, l'enfant devient anorexique et a perdu en quelques jours 1,700 Kg.

Les fonctions rénales ont pu être suivies par deux sortes d'épreuves : les épreuves de Volhard et les épreuves d'épuration de la créatinine endogène : (résultats : voir tableau ci-contre p. 32)

D'après ces résultats, il ne semble pas qu'il y ait aggravation des fonctions rénales.

En effet, le pronostic dépend essentiellement de l'état du fonctionnement glomérulaire. Si dans des cas exceptionnels, l'on a pu suivre l'évolution, comme celui de G.L. Foss (découvert à l'âge de 5 ans et suivi pendant 14 ans avec une grossesse normale), le pro-

	Fév. 56	mars 56	juil. 56	oct. 56	Fév. 57	juil. 57	sept. 57	Fév. 58
Urée sg	0,59		0,55		0,45	0,38	0,25	0,45
Volhardt d _M	1012	1020	1010	1012	1017	1014	1018	1022
d _m	1006	1008	1004	1003	1002	1005	1007	1002
Epuration créat.	7 2,5 cc/min	54	81	58			37	67
Epuration urée en % de norm.						62 %	72,8	76

nostic reste incertain chez l'enfant. L'insuffisance rénale constitue la crainte majeure de l'évolution.

En résumé, il s'agit d'un cas typique de tubulopathie d'Albright avec rachitisme ostéomalacique, néphrocalcinose, acidose sanguine, hyperchlorémie, R.A. basse, urines alcalines, défaut d'acidification des urines avec fuite urinaire des bases en particulier forte calciurie. Le traitement alcalinisant a permis d'obtenir des résultats satisfaisants du point de vue clinique (réparation du rachitisme et croissance staturo-pondérale normale) des résultats moins parfaits du point de vue biologique, des résultats plus difficiles à apprécier du point de vue de la néphrocalcinose et de l'état fonctionnel rénal (mais il ne semble pas qu'il y ait aggravation). Quant au pronostic, il reste incertain.

HISTORIQUE

-:-

C'est la découverte des calcifications du parenchyme rénal qui a été à l'origine de celle de l'acidose rénale idiopathique. Observées depuis fort longtemps, elles avaient été rapportées à des affections diverses (Nazari 1904, - Zeman 1904 - Cooke 1933). C'est en 1935 que R. Lightwood a présenté le premier travail d'ensemble sur ces calcifications rénales (6 cas au cours de 850 autopsies chez les enfants) et il a insisté sur la relative uniformité des troubles cliniques observés en pareil cas. L'année suivante, 1936, A. Butler et ses collaborateurs ont précisé les troubles biologiques qui accompagnent ces états (acidose hyperchlorémique avec R.A. basse). En 1939, Hartmann a introduit le terme d'acidose rénale et remarqué l'action favorable de la thérapeutique alcalinisante.

En 1940, Albright et ses collaborateurs sur un premier cas d'acidose rénale avec rachitisme ostéomalacique chez un grand enfant de 13 ans, ont entrepris une remarquable étude sur le métabolisme phosphocalcique et sur la fonction acido-basique des tubules rénaux. Comme mécanisme physiopathologique, ils ont évoqué le défaut de l'ammoniogenèse et de l'excrétion des acides par le tubule distal.

En 1950, l'école d'Oxford, avec Latner, en se basant sur des travaux de physiologie rénale de Pitts, Alexander, Lotspeich, Schiess et Ayer a fait une étude expérimentale sur 6 cas d'acidose rénale avec néphrocalcinose. Ces auteurs ont montré que chez ces sujets, sous certaines conditions, l'ammoniogenèse et l'excrétion des acides se font presque comme chez les témoins normaux. Le trouble essentiel serait constitué par un défaut de réabsorption de bicarbonate au niveau du tubule proximal. L'arrivée au niveau du tubule distal d'un filtrat riche en bicarbonate inhiberait l'ammoniogenèse et l'excrétion des acides.

La mise en évidence de l'anhydrase carbonique rénale (Davenport H.W.) , la découverte de l'activité inhibitrice sur cet enzyme de certains sulfamides (Southworth H.) et en particulier du Diamox, ont permis à divers auteurs (Bergstrom, Tudvad, Israels, Durand) de reproduire expérimentalement ce syndrome biologique. Ainsi les troubles biologiques observés au cours de l'acidose rénale idiopathique s'expliqueraient par une altération de l'anhydrase carbonique du tubule rénal.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

-:-

Si nous mettons à part l'acidose rénale hyperchlorémique idiopathique du nourrisson (syndrome de Lightwood) qui serait transitoire et réversible - il existe à notre connaissance (jusqu'en Janvier 1958) environ 35 cas de syndrome d'Albright publiés parmi lesquels 15 cas survenus et étudiés chez l'enfant. (voir tableau p. 38).

- L'affection survient avec la même fréquence dans les 2 sexes.

- Il n'y a pas d'âge de prédilection :

au-dessous de 5 ans :	2 cas
5 - 10 ans:	6 "
10 - 15 ans:	5 "
au-dessus de 15 ans:	2 "

Total . 15 cas

- Le début des troubles est difficile à préciser. Il est précoce dans les cas de :

De Toni	à 7 mois (polyurie, polydipsie)
Rule	à 15 mois (fracture du fémur)
Foss	à 16 mois (genu valgum)

- La notion familiale est retrouvée chez trois auteurs :

Auteurs	Nb de cas	Age	Début des troubles	Masc.	Fem.
1) Albright	3	13 ans 17 ans 18 ans	5 ans 3 ans 9 ans	M	F F
2) Butler	1	10 ans	1 an ½	M	
3) De Toni	1	9 ans	7 mois	M	
4) Foss	3	7 ans 8 ans 14 ans	7 ans 16 mois enfance	M	F F
5) S.S. Jurov	1	5 ans	4 ans		F
6) Kuntz	1	5 ans	4 ans		F
7) Pitts	2	7 ans 11 ans	3 ans 11 ans		F F
8) Rule	1	15 ans	15 mois	M	
9) B. Reynolds	1	14 ans	non précisé		F
10) Schreiner	1	9 ans	enfance	M	
Total	15 cas			7	8

- Foss G.L. : néphrocalcinose avec rachitisme et acidose hyperchlorémique chez une fille de 8 ans, un frère de 14 ans atteint de nanisme, de néphrolithiase et d'acidose hyperchlorémique

- Pitts A.H. : acidose rénale avec rachitisme et néphrocalcinose chez une fillette de 7 ans. Deux frères de 11 et 10 ans atteints de néphrocalcinose, le père de 40 ans ayant également une néphrocalcinose.

- Schreiner : acidose rénale avec rachitisme et néphrocalcinose chez un garçon de 9 ans, acidose rénale avec néphrocalcinose chez le père de 28 ans et l'oncle paternel de 27 ans.

o " o

La symptomatologie :

A/- est dominée par le rachitisme ostéomalacique : les douleurs osseuses peuvent être les premières manifestations. Elles intéressent surtout le rachis et les membres inférieurs ; elles sont exagérées par la marche, la station debout et réveillées par la pression des os.

- Les fractures spontanées ou à l'occasion de traumatisme minime sont fréquentes et retrouvées dans six des 15 observations. Elles peuvent être bilatérales symétriques.

- Les déformations du squelette se produisent à un stade plus avancé :

- incurvation et distorsion des membres inférieurs avec coxa-vara, genu-valgum, bascule du bassin avec pubis pointé en avant et exagération de la concavité du sacrum ; tasse-

ment vertébral avec cypho-scoliose importante.

- Parfois les premiers troubles révélateurs sont constitués par des manifestations de lithiase rénale : coliques néphrétiques, hématuries, infections urinaires.

- La polyurie et la polydipsie peuvent encore marquer la note rénale de ce rachitisme ostéomalacique.

- Il n'est mentionné que dans 3 observations (De Toni, Foss) les grandes crises d'hypotonie musculaire pouvant réaliser de véritables paralysies flasques des membres qui ont été décrites surtout chez les adultes atteints du même syndrome (acidose rénale avec rachitisme ostéomalacique) ; ces crises ont été signalées par Albright, Pines, Telfer.

B/- Ce rachitisme ostéomalacique clinique a une traduction radiologique bien connue : la transparence de l'os est augmentée, la corticale amincie ; au maximum, l'os n'est plus visible que par son contour dessiné par une mince ligne opaque. Les signes épiphysaires du rachitisme peuvent s'y associer : élargissement, aspect cupuliforme, limite floue, irrégulière, dentelée, retard d'apparition des points d'ossification.

- La néphrocalcinose est fréquemment associée, elle est bilatérale et revêt trois aspects possibles :

- en empreintes digitales,
- en grains de sable,
- exceptionnellement (Butler) totale, opacifiant d'une façon diffuse l'ombre rénale.

- La lithiase rénale peut être révélée par cet examen radiologique.

- Il peut exister des fractures en bois vert sans déplacement ou avec déplacement minime ; il faut également insister sur l'existence possible de pseudo-fractures type Milkman traduites par une clarté linéaire interrompant en partie ou en totalité la continuité de l'os, sans déplacement et guérissant sans cal visible.

Tableau de l'ordre de fréquence
des manifestations

Néphrocalcinose		12
Rachitisme		11
Polyurie		10
Déformation sq.		9
Polydipsie		7
Fractures		6
Lithiase		5
Hypotonie musc.		3

C/- A ce tableau clinique et radiologique s'associe un syndrome biologique constitué essentiellement par :

- une alcalose urinaire avec densité urinaire faible variant peu au cours de la journée,

- une acidose sanguine avec hyperchlorémie ,
R.A. basse,
- un bilan phosphocalcique négatif avec
hypercalciurie, hyperphosphaturie, hypophospho-
rémie, phosphatasémie élevée (calcémie normale).
- Les signes urinaires - sont parfois révéla-
teurs :

L'albuminurie est minime, intermittente.

L'infection urinaire est fréquente, surtout
en cas de lithiase rénale associée, et résis-
tante au traitement anti-infectieux.

L'étude du pH urinaire affirme son caractère
alcalin; le pH doit être étudié sur des urines
fraîchement émises ; ses variations quotidien-
nes rendent nécessaires sa recherche sur plu-
sieurs échantillons au cours du nycthémère. En-
fin, il ne faut interpréter les résultats de
cette mesure qu'en l'absence d'infection uri-
naire. En fait, le caractère alcalin des uri-
nes peut manquer (les urines sont alors fai-
blement acides et leur pH ne descend jamais
au-dessous de 6).

Pour un certain nombre d'auteurs, qui, avec
Latner , évoquent un trouble de la réabsorption
tubulaire des bicarbonates, l'acidose peut
être reconnue par la constatation d'une éli-
mination urinaire importante de bicarbonate et
sur une pression partielle du CO_2 élevée con-
comitante avec une R.A. basse.

L'étude de la densité des urines révèle une
incapacité relative de concentration 1001 à
1010 au cours de la journée et lors de l'épreu-
ve de Volhard.

- L'étude du pH sanguin - doit être faite parallèlement avec celui des urines. Elle n'est mentionnée que dans une des 15 observations.

La R.A. est constamment abaissée. En général, elle est comprise entre 25 et 40 volumes de CO_2/L ou 10 mEq/L à 20 mEq/L.

L'hyperchlorémie est constante, allant de 110 à 130 mEq/L.

- Le métabolisme phosphocalcique - La calcémie est normale dans tous les cas, la phosphorémie a une tendance à être basse dans 4 cas. La phosphatasémie est élevée. La phosphaturie est plus marquée que chez le sujet normal. La calciurie est modérément élevée.

L'épreuve à la parathormone d'Ellsworth-Howard montre l'absence de réponse (l'augmentation de la phosphaturie est nulle ou très faible). En dehors de toute erreur de technique - technique que nous ne détaillons pas ici - il semble que l'absence de réponse à l'injection à la parathormone ne survienne que dans deux éventualités :

- absence de réceptivité des tubules rénaux à l'hormone (c'est le cas des pseudohypoparathyroïdies d'Albright),

- hyperparathyroïdie : l'adjonction d'une nouvelle quantité de parathormone à un organisme déjà saturé ne modifie guère le comportement de l'organisme.

La première éventualité est à écarter dans le cas de notre observation ; seule la seconde est à retenir d'autant plus que la phosphaturie élevée et la phosphorémie basse témoignent de l'hyperparathyroïdie.

En fait, la valeur de cette épreuve reste très discutée.

-- Le bilan calcique a été étudié avec beaucoup de soin par Albright chez un enfant de 13 ans. Il est divisé en six périodes successives :

1) d'abord un régime pauvre en calcium avec un apport de 5 g de Na Cl. Le bilan calcique est négatif avec une calciurie élevée.

2) Régime modérément riche en calcium (5 g de gluconate de Ca par jour) et en phosphore avec un apport de 5 g de NaCl. Le bilan calcique est encore négatif. La calciurie est élevée mais surtout l'excrétion fécale est extrêmement forte.

3) Avec le même régime que précédemment mais sans apport de sel, le bilan calcique est nul ou légèrement négatif. La calciurie est moins élevée.

4) Au même régime précédent, l'adjonction de 200.000 U. de Vitamine D par jour détermine une forte diminution de l'excrétion fécale, la calciurie restant élevée, mais le bilan calcique est positif.

5) un régime très riche en calcium et phosphore avec des doses peu élevées de vitamine D par jour (40.000 unités), donne un bilan calcique très positif.

6) un régime comme le précédent avec du citrate de Na permet d'obtenir la plus basse excrétion urinaire en calcium, le bilan calcique obtenu est le plus fortement positif.

Cette étude est longue et pénible pour le malade, mais permet d'éclairer l'attitude thérapeutique.

L'épreuve d'hypercalcémie provoquée (Lichtwitz A., de Sèze S.) montre une calciurie basse malgré la surcharge. Elle constituerait un des meilleurs critères biologiques d'exploration de l'ostéomalacie pour ces auteurs.

- L'étude du fonctionnement des tubules rénaux - peut être effectuée par diverses épreuves (Albright - Smith) :

a) L'étude de la réabsorption de l'eau peut être réalisée par l'épreuve à l'hormone antidiurétique. Elle peut être faite par voie veineuse en utilisant une dose très faible $4/10$ de l'unité (par voie intra-musculaire avec des doses plus fortes). Il existe une réduction modérée de la diurèse et légère concentration plus marquée des urines. Dans 4 observations de Smith où l'épreuve est faite par voie intra-veineuse, l'épreuve est positive. Quant à l'épreuve de Carter-Robins, elle a été préconisée par certains auteurs dans les néphropathies tubulaires où il existe des perturbations importantes de réabsorption d'eau.

b) L'étude de l'ammoniogenèse et de l'excrétion des acides peut être faite par trois épreuves :

1 - épreuve de charge en Cl NH_4 (elle fait l'objet de la thèse de Jezequel Ch. (1956) , la technique, l'interprétation et l'intérêt de l'épreuve au cours des néphropathies tubulaires chez les enfants y sont bien détaillées). Chez les sujets normaux (Wood J.) le système de défense rénal contre l'acidose entre en jeu très rapidement, évite l'apparition d'acidose sanguine et compense très vite les modifications humorales. C'est ainsi que l'on constate d'abord une hyperchlorémie qui atteint son maximum au 5ème jour ($\text{Cl } 115 \text{ mEq/L}$, R.A. abaissée à $19,8 \text{ mEq}$, $\text{pH } 7,33$). Une très faible partie du Cl ingé-

ré est stockée par l'organisme, la grande majeure partie est éliminée combinée avec les ions Na^+ , K^+ et NH_4^+ . L'excrétion urinaire du Na^+ est maximum au 3ème jour, reste élevée jusqu'au 6ème jour pour revenir ensuite lentement vers la normale. L'excrétion de NH_4^+ est maximum au 6ème jour, puis persiste élevée durant l'administration du Cl NH_4 . Lorsque cette épreuve dépasse le 6ème jour, chez les sujets normaux, le fonctionnement rénal permet de compenser l'acidose et vers le 10ème jour, les troubles humoraux sont peu marqués.

Dans notre observation, cette épreuve a été effectuée pendant cinq jours avec trois jours de contrôle avant, deux jours de contrôle après, une dose de 2 mEq/kg/24 heures répartie en 4 fois et elle a montré :

- une légère augmentation de la diurèse,
- l'absence d'une forte acidification des urines pH m = 6,5
- l'acidité titrable a été à peine modifiée,
- l'excrétion de NH_4OH n'est pas augmentée.

Il existe ainsi un défaut d'acidification avec comme conséquence un défaut d'ammoniogenèse.

2 - Epreuve de perfusion d'une solution tampon ($\text{PO}_4\text{H}_2\text{Na}$, PO_4HNa_2 à la proportion de 1/4 à un pH 7,4). Elle a été effectuée par Latner sur 6 cas d'acidose rénale avec néphrocalcinose avec 5 témoins et par Smith sur 2 cas d'acidose. Les résultats obtenus par ces auteurs sont contradictoires : Latner observe après perfusion une correction du pH sanguin, une R.A. restant basse, une acidification des urines, une très forte diminution de l'excrétion bicarbonatée (20 fois moins) une augmentation de l'acidité titrable des urines et

et de l' NH_4 urinaire. Smith n'a observé qu'une légère augmentation de l'acidité titrable dans les urines, les autres éléments explorés restant pratiquement les mêmes avant et après l'épreuve.

3 - Epreuve de charge en bicarbonate. Si elle permet de corriger l'acidose, l'hyperchlorémie et la R.A., par contre, elle accentue le caractère alcalin des urines sans jamais dépasser le pH 8. Elle a été faite par Smith par voie veineuse. Dans notre cas, le bicarbonate de soude, probablement par le sodium qu'il apporte et qui permet une certaine économie des bases, constitue un médicament efficace dans la correction de l'acidose.

4 - A ces 3 épreuves, il faut en ajouter une quatrième qui a été préconisée par Kaye M: l'administration d'une dose unique de Diamox ; elle détermine :

- chez les sujets normaux (4) une polyurie, des urines alcalines, une élimination accrue en Na^+ , K^+ et CO_3H^- .
- chez les sujets atteints de lésion rénale sans acidose sanguine, la même réponse que précédemment mais d'intensité moindre.
- chez les sujets en acidose, aucune réponse;
- chez les sujets normaux rendus acidotiques par une surcharge en Cl NH_4 , aucune réponse.

c) La réabsorption des glucides et des acides n'est pas altérée dans cette néphropathie tubulaire. Dans aucune observation, la recherche de sucre ou de tout autre corps réducteur n'est positive dans les urines. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée est normale. La

chromatographie des acides aminés urinaires sur papier est toujours normale quantitativement et qualitativement.

d) Quant à la réabsorption des autres éléments Na^+ , K^+ , nous n'avons pas eu connaissance de modifications plasmatiques signalées jusqu'à présent. Cependant, notons que chez l'adulte le syndrome d'Albright peut s'accompagner d'une déperdition urinaire importante en K^+ entraînant une hypokaliémie avec traduction clinique et électrocardiographique (Telfer) (Albright).

- La fonction glomérulaire - peut être explorée par l'urée sanguine, la clearance à la créatinine. En principe, elle est indemne, mais il n'est pas rare qu'elle soit altérée lorsqu'il y a infection urinaire et lithiase associées.

L'évolution de cette affection d'une extrême richesse clinique et paraclinique est souvent grave. Les fractures nécessitent de fréquentes interventions chirurgicales correctrices. Les déformations osseuses, les cals, les douleurs peuvent déterminer une impotence fonctionnelle plus ou moins importante. Le traitement peut avoir une action favorable : corrigeant les troubles biologiques, guérissant le rachitisme ostéomalacique.

Mais l'avenir éloigné reste réservé. L'insuffisance rénale globale reste une éventualité redoutable.

PHYSIOPATHOGENIE

-:-

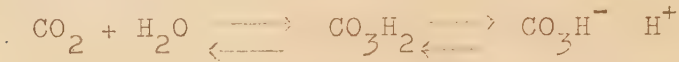
La plupart des troubles du tableau clinique s'expliqueraient à la lumière des notions de physiologie rénale en particulier de la fonction de régulation acido-basique du tubule rénal. Le tubule rénal est l'un des principaux organes concourant à maintenir le pH sanguin relativement fixe autour de 7,4. Un régime alimentaire normal procure à l'organisme un excédent quotidien de 30 à 80 mEq environ de radicaux acides. Cet excédent est éliminé par voie urinaire. Si cette élimination se faisait avec des urines à pH égal ou supérieur à celui du plasma, elle entraînerait une rapide déperdition des bases de l'organisme. L'acidification des urines par le tubule rénal permet ainsi d'épargner les bases de l'organisme.

Cette acidification des urines s'effectue au niveau du tubule distal par deux mécanismes :

- excrétion des ions H^+
- synthèse et excrétion d'ammoniaque
- Sécrétion des ions H^+ ;

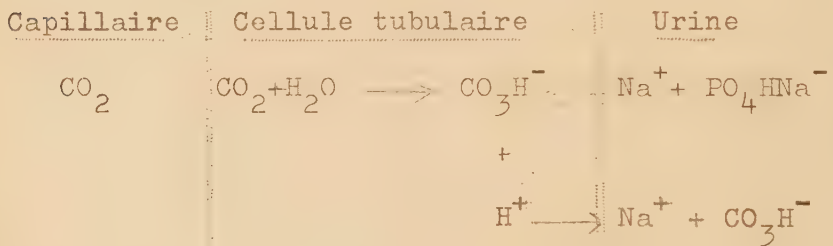
Pitts et Alexander ont démontré que la quantité de H^+ du plasma qui ultrafiltrent au niveau du glomérule ne permet pas d'expliquer la quantité de H^+ retrouvés dans les urines. Il y a donc excrétion de H^+ au niveau du tubule ce

que confirment les travaux de micro-ponction et d'histochimie effectués par Walker. La source de H^+ est constituée par le CO_2 tissulaire à partir de la réaction



Dans cette réaction intervient comme catalyseur l'anhydrase carbonique qui est particulièrement abondante au niveau des cellules tubulaires normales (Davenport).

L'échange de H^+ se fait avec Na^+ ou K^+ provenant de PO_4HNa_2 ou CO_3HNa_4 du filtrat glomérulaire selon le schéma suivant :



Le mécanisme intime de cet échange entre les ions H^+ et les ions Na^+ , K^+ reste à préciser

- ammonogénèse : elle s'effectue selon le schéma suivant :

milieu intérieur

glutamine

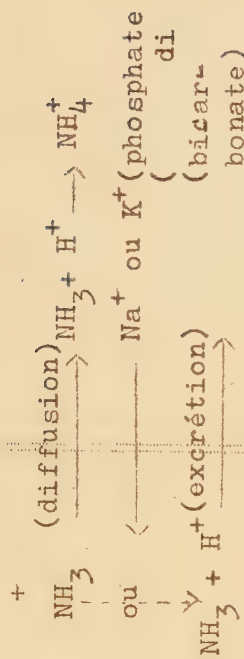
Acide aminé

cellule tubulaire

urine

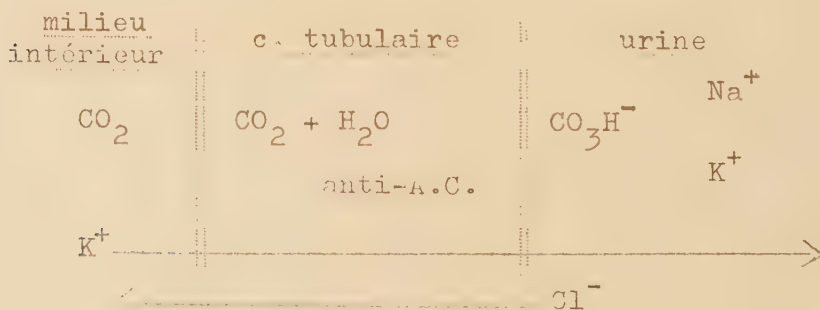
(glutaminase) $\rightarrow$ a. glutamique

(a.oxydase) $\rightarrow$ a. cétonique



La diffusion de NH_3 puis la combinaison dans la lumière tubulaire avec H^+ pour constituer NH_4^+ (théorie de diffusion) ou la combinaison intracellulaire de NH_3 avec H^+ puis l'excrétion secondaire de NH_4^+ formé (théorie de l'excrétion) n'a pu encore être précisée. Le résultat final est un échange de NH_4^+ avec un ion Na^+ ou K^+ provenant de bicarbonates ou diphosphates du filtrat.

L'acidification des urines fait intervenir l'activité d'un certain nombre d'enzymes cellulaires : l'anhydrase carbonique. L'existence d'anti-anhydrase puissante, le Diamox ou composé 6063, permet de reproduire expérimentalement la plupart des troubles observés. Cette expérimentation a été faite chez l'homme par divers auteurs en particulier M. Kaye, et chez l'enfant par S. Israel. L'administration d'une dose convenable de Diamox (250 mg à un enfant encéphalopathe de 8 mois, $p = 5$ kg) entraîne au 3ème jour une acidose sanguine avec hyperchlorémie et R.A. basse. Les urines deviennent moins acides et il y a une fuite des bases Na^+ , K^+ et Ca^{++} sous forme de bicarbonate ou phosphates. La diurèse est également augmentée en volume.



Il y a réabsorption accrue du Cl^- pour maintenir l'isotonie (Pitts) et excrétion accrue de K^+ (l'antagonisme entre H^+ et K^+ a été démontré par Berliner).

Le rachitisme ostéomalacique est la conséquence de la déperdition urinaire en Ca^{++} et en phosphore. Quant à la néphrocalcinose elle est la résultante de 2 facteurs : forte teneur en calcium des urines, et alcalinisation des urines. A ces 2 facteurs intervenant dans le déterminisme de la néphrocalcinose vient s'ajouter l'infection secondaire : celle-ci par des lésions de nécrose cellulaire favorise la précipitation de sels calciques. Expérimentalement la néphrocalcinose a pu être réalisée chez les jeunes rats par B.M. Evans et les Harrisson en utilisant le Diamox et un régime riche en Ca et phosphore.

Si la genèse et le mécanisme des troubles s'expliquent à la lumière d'une part de l'étude sur la physiologie du tubule rénal et d'autre part des travaux expérimentaux sur l'homme ou sur les animaux, la nature de l'altération de l'anhydrase carbonique au niveau du tubule rénal reste mystérieuse. Aucun des facteurs invoqués jusqu'alors n'apporte la conviction :

a) infectieux : L'infection urinaire est souvent contingente et secondaire, favorisée par les dépôts calciques et le caractère alcalin des urines. Il faut noter que le traitement classique des pyélonéphrites par acidification des urines n'est pas seulement inefficace mais dangereux, aggravant l'acidose sanguine.

b) toxique : Un certain nombre de substances ont été retenues : métaux lourds, sulfamide. Un certain nombre de sulfamides (sulfanilamide) de constitution chimique proche de celle du Diamox ont une activité inhibitrice sur la carbo-anhydrase. En fait, cette activité est transitoire et cesse après la suppression du sulfamide. Cependant il faut savoir que certains auteurs (Baines, Foss) ont insisté

sur le danger d'administration des sulfamides chez les sujets atteints d'acidose hyperchlorémique idiopathique (Baines : 1 cas de mort ; Foss : une aggravation presque mortelle).

c) Constitutionnel ou génétique : L'immaturation fonctionnelle du tubule rénal a été invoqué chez le nourrisson atteint d'acidose hyperchlorémique (syndrome de Lightwood) ; ce qui permettrait d'expliquer son caractère réversible. Chez l'enfant et l'adulte, l'acidose hyperchlorémique idiopathique est irréversible. L'existence des cas familiaux, la constatation de manifestations rénales (lithiase, néphrocalcinose isolée) dans les membres d'une famille ayant un sujet atteint d'acidose hyperchlorémique, permettraient-elles de se pencher sur la nature génétique ? Le nombre de ces cas sont relativement restreints pour permettre de soumettre à une analyse statistique.

A la principale théorie physio-pathogénique exposée ci-dessus, il faut citer deux autres :

- défaut de réabsorption du bicarbonate au niveau du tubule proximal (Latner et coll.). Cette théorie s'appuie sur des travaux expérimentaux de Pitts, Alexander et coll. Latner et coll. ont montré dans 6 cas d'acidose hyperchlorémique idiopathique par l'artifice d'une perfusion de phosphate mono et disodique que l'excrétion urinaire des ions H^+ et l'ammoniogenèse se font d'une façon convenable en comparaison avec 5 sujets témoins normaux. Par suite d'un défaut de réabsorption des bicarbonates au niveau du tubule proximal, le filtrat arrive au niveau du tubule distal avec un pH trop élevé. Ce filtrat alcalin inhiberait l'anhydrase carbonique. L'inactivité enzymatique est secondaire.

- La troisième théorie est celle d'une réabsorption accrue des ions Cl^- . Elle s'appuie sur l'observation chez l'enfant des acidoses hyperchlorémiques à la suite des urétéro-sigmoïdostomies pour extrophies vésicales. Elle s'observe également chez l'adulte, objet de travaux en France (Stahl, Stephan, Fey et Legrain). En fait, d'après d'Agostino et coll., s'il y a réabsorption de Cl^- par la muqueuse intestinale et perte de Na^+ et K^+ , le rein normal se défendrait contre cette acidose. Cependant, l'infection urinaire fréquente, la lithiase surajoutée déterminent une altération du parenchyme rénal ; il en résulterait une inefficacité devant l'acidose provoquée par une réabsorption accrue de chlore.

De ces trois théories, les deux premières ont été surtout retenues par divers auteurs. Il faut cependant avouer que notre ignorance reste encore grande dans le domaine de la régulation acido-basique par le tubule rénal. L'exemple de la découverte de l'aldostérone et de son rôle dans l'excrétion urinaire du Na^+ et K^+ et dans certains états pathologiques (syndrome de Conn) nous incite à la prudence dans toute interprétation pathogénique dans le syndrome d'Albright.

DIAGNOSTIC

-:-

Le diagnostic de l'acidose hyperchlorémique idiopathique se pose devant deux principales éventualités :

- la première est la présence des lésions squelettiques (rachitisme, fractures spontanées, retard statural);

- la seconde est la découverte d'une néphrocalcinose.

°°°

L'acidose hyperchlorémique sera confirmée par trois ordres d'examens :

- 1 - examen sanguin : révélant une hyperchlorémie (au-dessus de 110 mEq/L), une R.A. basse (au-dessous de 20 mEq/L) ; le pH sanguin, si l'on dispose d'un pHmètre convenable, est au-dessous de 7,34.

- 2 - examen urinaire : en dehors des examens de routine (recherche d'albumine, de corps réducteurs, recherche d'une infection par l'examen cyto-bactériologique) il faut étudier spécialement deux points : le pH et la densité. Le pH urinaire doit être mesuré en prenant les 2 précautions déjà signalées (urines fraîchement émises - l'absence de toute infection microbienne) et tout le long

du nycthémère. L'utilisation de papier colorimétrique avec une échelle assez sensible semble satisfaisante. Le pH est alcalin ou faiblement acide, il est au-dessus de 6. La densité urinaire est étudiée par l'épreuve de concentration et de dilution de Volhard qui révèle une isosthénurie.

3 - Les épreuves explorant la fonction acido-basique du tubule : en particulier l'épreuve de charge au ClNH_4 . La technique de l'épreuve est celle proposée par Lestrade, Jezequel. Le dosage de l'ammoniaque urinaire se fait par la méthode de micro-diffusion de Conway. L'acidité titrable est étudiée par un indicateur coloré ou mieux pH-mètre sur des urines fraîchement émises. Les détails de ces techniques peuvent être retrouvés dans la thèse de Jezequel et le rapport du 16ème Congrès des Pédiatres de langue française. Cette épreuve montre l'impossibilité pour le tubule d'augmenter l'excrétion des ions H^+ et de solliciter ainsi l'ammoniogenèse, défaut qui entraîne une déperdition des bases.

°°°

Le diagnostic d'acidose hyperchlorémique se pose dans deux circonstances :

1° - devant des lésions squelettiques qui doivent faire éliminer les autres variétés de rachitisme ;

2° - devant une néphrocalcinose qui doit faire discuter les autres affections accompagnées de néphrocalcinose.

Rachitisme :

- Le rachitisme commun peut s'accompagner (encore qu'exceptionnellement) d'acidose hyper-

chlorémique avec alcalinisation des urines. Nous avons pu en observer en cas, il s'agissait d'un rachitisme grave, et l'acidose hyperchlorémique y fut transitoire et guérie avec le rachitisme par la vitamine D.

- Le rachitisme rénal par malformation de l'arbre urinaire. En général, l'acidose sanguine est normochlorémique et s'accompagne d'une urémie élevée et d'une hyperphosphatémie. Cependant, nous avons observé un cas typique d'acidose hyperchlorémique avec épreuve de charge ClNH_4 en faveur d'une altération secondaire du tubule rénal chez un enfant de 2 ans atteint de dilatation des voies urinaires. Des cas semblables ont été publiés par Hartmann, Delaître (avec néphrocalcinose), Zellweger.

- Les rachitismes relevant d'autres tubulopathies chroniques :

Le rachitisme vitamino-résistant familial sera éliminé par l'étude du phosphore (hypophosphatémie) et la notion familiale ;

Le rachitisme au cours de la cystinose, du syndrome de De Toni - Debré - Fanconi, du syndrome de Lowe sera éliminé par l'existence de lésions associées et l'étude de l'élimination urinaire des amino-acides, la présence de corps réducteurs dans les urines, l'existence de cristaux au niveau de la cornée ou de la moelle osseuse.

La néphrocalcinose :

ne relève de l'acidose hyperchlorémique idiopathique qu'au second rang en fréquence (19 %) telle est l'appréciation faite par Mortensen sur 91 cas dont 43 étudiés par l'auteur à la Mayo Clinic.

- L'hyperparathyroïdie primitive occupe la première place : l'existence de lésions fibro-kystiques du squelette, le syndrome humoral particulier (hypercalcémie, hypophosphatémie et hyperphosphaturie) doivent faire rechercher l'existence d'une lésion des parathyroïdes.

- De l'hyperparathyroïdie nous rapprochons les rares cas de néphrocalcinose observés au cours de sarcoïdose (Dent) au cours de myélome.

Ces affections, en cas de grosses destructions osseuses, entraînent une hyperparathyroïdie secondaire avec néphrocalcinose.

- L'hypervitaminose D est fréquemment invoquée par les pédiatres. En fait il ne s'agit pas de simple néphrocalcinose mais d'une véritable calcinose avec dépôts calciques au niveau d'autres tissus. L'acidose s'accompagne d'urée sanguine élevée, de calcémie élevée et d'une hypertension artérielle.

- De l'hypervitaminose D, il faut rapprocher l'hypercalcémie idiopathique de Lightwood considérée par certains auteurs comme une intolérance à la vitamine D. L'hypercalcémie, l'hyperurémie, l'hypercholestérolémie jointes aux lésions spéciales du squelette (densification de la base crânienne - ligne bordante des épiphyses) permettent de reconnaître ce syndrome.

- La néphrocalcinose consécutive à une pyélonéphrite à répétition avec acidose secondaire est surtout envisagée chez l'adulte (Albright - Fanconi - Rüdge).

- Au cours de lithiase rénale chronique (Mortensen - Legrain), l'infection urinaire fréquemment associée rend difficile la préci-

sion de la lésion initiale : acidose et néphrocalcinose consécutives soit à une lithiase chronique avec infection urinaire secondaire, soit à une pyélonéphrite chronique compliquée de lithiase.

- La néphrocalcinose au cours du syndrome de Burnett observé à la suite d'ingestion de lait et de bicarbonate d'une façon prolongée (traitement d'ulcus). Il s'agit en réalité d'une calcinose (en particulier au niveau du cristallin). Elle s'accompagne d'hypercalcémie et d'alcalose avec R.A. élevée.

3° - Enfin évoquons les discussions nosologiques du syndrome de Lightwood. Ce diagnostic n'est soulevé que chez les petits enfants. Les troubles, observés surtout entre l'âge de quelques mois à 2 ans, consistent essentiellement : troubles digestifs de la croissance et un état de déshydratation. Les manifestations rachitiques sont rares, il en est de même de la néphrocalcinose radiologique (bien que dans tous les cas où l'on a pu faire une vérification histologique elle soit constante). L'acidose rénale hyperchlorémique est réversible et guérie spontanément ou sous l'influence du traitement alcalinisant (en dehors de cas de décès par surinfections ou par déshydratation aiguë). La plupart des auteurs se basant sur les travaux de Rubin considèrent que l'affection est due à une immaturation du tubule distal avec inactivité de l'anhydrase carbonique. En fait, d'une part, nous avons signalé des cas de syndrome d'Albright où les premiers troubles significatifs remontent à l'âge de quelques mois (7 mois dans le cas de De Toni, 15 mois dans le cas de Rule - 16 mois dans le cas de Foss). D'autre part il existe une observation de syndrome de Lightwood (Gabrielsen) reconnue à l'âge de 4 mois et qui

malgré un traitement alcalinisant convenable n'a pas régressé et à l'âge de 2 ans a révélé une néphrocalcinose radiologique. Il s'agit là d'une véritable forme de passage entre les 2 syndromes.

Enfin nous citerons seulement les acidoses hyperchlorémiques secondaires à une urétéro-sigmoïdoplastie .

TRAITEMENT

-:-

Le traitement de l'acidose hyperchlorémique idiopathique de l'enfant est essentiellement à visée physiopathologique :

- La vitamine D certes est active sur les lésions rachitiques ; mais elle a peu d'influence sur les autres troubles. D'autre part les manifestations rachitiques rechutent à l'arrêt de la vitamine.

- La correction de l'acidose sanguine et de la déperdition des bases peut être réalisée par des alcalins :

a - soit une solution citratée : Les travaux expérimentaux de Shohl et Shorr et plus récemment des Harrison (reproduction de néphrocalcinose par le Diamox et inhibition de l'élimination de l'acide citrique endogène) constituerait un certain appui scientifique en faveur de l'utilisation des solutions citratées. La potion de Shohl et Albright :

a. citrique	140 g
citrate de Na	98 g
eau	qsp 1000 cc

est mal supportée par suite de sa forte teneur en acide citrique. La potion de Lightwood est mieux supportée :

acide citrique	60 g
citrate de Na	100 g
eau	qsp. 1000 cc

b - soit le bicarbonate de Na : Le bicarbonate de Na a été peu préconisé par les différents auteurs. (Sauf Pines). Nous l'avons utilisé pour juger l'action pure du Na sur les troubles rachitiques sans interférence de celle de l'acide citrique. Il faut débiter avec des doses faibles et augmenter progressivement. Tout surdosage est néfaste : entraînant d'une part des troubles digestifs (vomissements, diarrhée) et respiratoires, d'autre part une aggravation de l'alcalinisation des urines favorisant l'infection urinaire. Il faut se contenter d'une dose permettant une correction modérée du syndrome humoral (Cl^- sanguin environ à 108 mEq/L R.A. à 20 mEq/L) et une calciurie faible (réaction de Sulkowitch faiblement positive ou négative).

Dans notre cas, nous avons débuté par 3 g/j ou 40 mEq/j. (soit 2,8 mEq/Kg/j) pour aboutir à une dose de 10 g/j ou 120 mEq/j (soit environ 60 mEq/Kg/j).

c - Soit une combinaison de sels (Foss)

bicarbonate de Na
citrate de Na

Le citrate de K peut être utilisé en cas d'hypotonie et d'hypokaliémie.

- La restriction de l'apport chloré par l'alimentation avec un régime sans sel n'est pas un élément non négligeable. Elle est préconisée par Legrain et Präder.

La durée du traitement reste le point le plus difficile à préciser. Il semble qu'il soit nécessaire de poursuivre ce traitement essentiellement compensateur d'une façon prolongée indéfiniment (14 ans dans un cas de Foss). Ce traitement a une influence remarquable sur :

- l'état général (poids et taille se normalisent)

- le rachitisme (correction lente des lésions)

Cependant il corrige imparfaitement les troubles sanguins (tout au moins si l'on veut éviter d'utiliser de fortes doses d'alcalins) encore moins les troubles urinaires. Les infections urinaires seront combattues par des antibiotiques, les sulfamides étant exclus.

Quant à la néphrocalcinose elle ne semble pas être influencée par le traitement. Celle-ci s'aggraverait en l'absence du traitement. C'est elle en effet qui constitue l'élément redoutable dans le pronostic lointain. L'insuffisance rénale globale reste la hantise pour ces malades.

L'intérêt de l'étude réside donc dans la possibilité de reconnaître assez précocement le syndrome d'Albright et d'éviter par un traitement convenable la survenue de lésions irréversibles.

CONCLUSIONS

-:-

L'acidose rénale hyperchlorémique idiopathique décrite par Albright est une affection rare chez l'enfant. Elle mérite cependant d'être mieux connue ; le traitement précoce permet d'obtenir des résultats remarquables avant l'installation des troubles graves frappant avec prédilection le squelette et le parenchyme rénal.

Nous avons pu observer un cas typique chez une fillette de 5 ans ; cette observation est caractérisée :

- cliniquement par un retard staturo-pondéral et des déformations rachitiques des membres ;
- radiologiquement par des stigmates de rachitisme et d'une néphrocalcinose bilatérale ;
- du point de vue sanguin par une acidose avec hyperchlorémie et R.A. basse ;
- du point de vue rénal par une isosthénurie, une alcalinisation des urines et le défaut d'excrétion des ions H^+ et de l'ammoniogenèse. et une déperdition urinaire des bases Na^+ , K^+ , Ca^{++} .

Ce cas a été traité par le bicarbonate et suivi pendant plus de deux ans ; les résultats obtenus ont été remarquables du point de vue clinique sur le rachitisme et le développement staturo-pondéral, satisfaisants du point de vue

humoral avec correction de l'acidose et de l'hyperchlorémie. Les résultats sur les troubles rénaux sont plus incertains, néanmoins la néphrocalcinose radiologique ne s'est pas aggravée (ce qui surviendrait vraisemblablement en l'absence de traitement).

L'histoire de la maladie décrite par Albright s'écrit en trois principales étapes :

- étape anatomo-clinique ouverte par Lightwood et Butler ;
- étape humorale et d'exploration avec Albright et les travaux de Pitts, Walker sur le tubule rénal ;
- étape bio-chimique et expérimentale avec la découverte de l'anhydrase carbonique et d'anti-anhydrase carbonique (Davenport - Israels - Evans).

La revue des observations publiées dans la littérature permet de retrouver environ 15 cas survenant chez l'enfant. L'affection se rencontre également dans les deux sexes et n'a pas de prédilection pour un âge quelconque. Le caractère familial a été retrouvé dans 3 familles. L'analyse des manifestations cliniques fait apparaître la fréquence de la néphrocalcinose, du rachitisme et de la polyurie.

Trois théories ont été invoquées pour expliquer la physiopathogénie du syndrome :

- inactivité de l'anhydrase carbonique du tubule distal entraînant un défaut de l'excrétion de H^+ et de l'ammoniogenèse ;

- défaut de réabsorption des bicarbonates au niveau du tubule proximal et inhibition secondaire de l'anhydrase carbonique du tubule distal ;

- réabsorption accrue de Cl^- .

Le diagnostic se pose devant deux éventualités :

- a) des manifestations rachitiques, à distinguer des rachitismes constatés au cours des malformations des voies urinaires ou de certaines tubulopathies chroniques ;

- b) une néphrocalcinose, devant laquelle il faut éliminer une hypervitaminose D et une hyperparathyroïdie.

Le traitement comporte essentiellement :

- un apport d'alcalins sous forme de bicarbonate de Na ou de potion de citrate de Na ;

- une restriction de l'apport chloré par un régime sans sel.

Il doit être précoce et prolongé et a une influence remarquable sur l'état général et sur les manifestations rachitiques. Il permet de corriger les troubles humoraux. Cependant, il a peu d'action sur la néphrocalcinose déjà constituée.

Le pronostic lointain reste donc réservé du fait de la présence de cette néphrocalcinose et de la menace d'une insuffisance rénale. Ainsi se justifie la nécessité d'un dépistage précoce de l'affection et d'un traitement convenable avant l'installation de lésions graves au niveau du squelette et surtout du parenchyme rénal.

Vu :
Le Président :
signé : M. LAMY

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

ALBRIGHT F., CONSOLAZIO W.W., COOMBS F.J.,
SULKOWITCH H.W., TALBOT H.H.

Metabolic studies and therapy in a
case of nephrocalcinosis with rickets
and dwarfisme

Bull. John Hopkins Hosp. 66 : 7 1940

ALBRIGHT F., BURNETT Ch.A., PARSON W.,
REIFENSTEIN Ed. Co., ROOS Al.

Osteomalacia and late rickets

Medecine 1946 25 : 399

ANDERSON W.A.D.

Renal calcification in Infancy and
Childhood

J. of Pediatrics 1939 14 : 375

ARON W.L., CHRISTENSEN W.R., SOSMAN M.C.

Nephrocalcinosis visible by X-Ray with
chronic glomerulonephritis

Ann. Int. Med. 42 : 260 1955

BAINES G.H., BARCLAY J.A., COCKE W.F.

Nephrocalcinosis associated with hyper-
chloremia and low bicarbonate

Quart. J. of Medecine 1945 14 : 113

BENARD H., GAJDOS

Activité métabolique du rein et son rôle
dans l'excrétion urinaire

Masson 1954

BERGSTROM W.H., CARZOLI R.F., LOMBROSO C.,
DAVIDSON D.T., WALLCE W.M.

Observations on the metabolic and clinical effects of carbonic anhydrase inhibitor in epilepsies
Am.J.Dis.Children 1952 84 : 771

BERLINER R.W., KENNEDY T.J., ORLOFF HJ.

Renal mechanisms for excretion of K^+
Am.J.Physio. 1950 162 : 348

BOUTOURLINE Y.

Nephrocalcinosis infantum with hyperchloremic acidosis
Brit.Med.J. 1949 1 : 181

BOYD J.D., STEARNS G.

Concomitance of chronic acidosis, with late rickets
Am.J.Dis. of Children 1942 64 : 594

BURROSS H.J.

Renal rickets and osteomalacia
1942 64 : 594
J. Bone and Joint Surg. 1952 34 B : 168

BUTLER A.M., WILSON J.L., FARBER

Dehydration and acidosis with calcification of renal tubules
J.Ped. 1936 8 : 489

CARRE R.

Contribution à l'étude du rôle du rein dans l'équilibre acido-base
Thèse de Lyon 1955 Bosc Ed.

CARRE I.J., WOOD B.S.B., SMALLWOOD W.C.

Idiopathic renal acidosis in infancy
Arch.Dis.Child. 1954 29 : 326

CASTAIGNE P.

Les troubles de la croissance déterminés par des lésions rénales expérimentales

Sem. des Hôp. de Paris 1946 22 : 1345

CLARKE E., EVANS B., Mac INTYRE I., MILNE M.D.

Acidosis in experimental electrolyte depletion

Clin.Science 1955 14 : 421

16ème Congrès des Pédiatres de Langue Française

Les insuffisances congénitales du tube rénal chez l'enfant

L'Expansion Editeur 1957 357 pages

COOKE A.M.

Calcification of Kidneys in pyloric stenosis

Quart. J.Med. 1933 26 : 539

COOKE R.E., KLECMAN C.R.

Distal tubular dysfunction with renal calcification

Yale J.Biology and Med. 1950 23 : 199

COOKE R.E.

Certain aspects of the renal regulation of body composition

Pediatrics 1954 14 : 567

COUNIHAN T.B., EVANS B., MILNE M.D.

Observations on the pharmacology of the carbonic anhydrase inhibitor : Diamox

Clin.Science 1954 13 : 583

CRUCHAUD J.

Acidose rénale hyperchlorémique dans un cas de néphrolithiase bilatérale

Helv.Med.Acta 1953 20 : 388

DAVIES B.M.A., YUDKIN J.

Studies in biochemical adaptation.

The origin of urinary ammonia as indicated by the effect of chronic acidosis and alcalosis on some renal enzyme in the rat

Bio.J. 1952 52 : 407

D'AGOSTINO A., LEADBETTER W.F., SCHWARTZ W.B.

Lead better

J.Clin.Invest. 32 : 444 1953

DAVENPORT H.W.

Renal carbonic anhydrase

Proced.Soc.Exper.Biol. and Med.

1948 53 : 1841

DAVENPORT H.W.

The inhibition of carbonic anhydrase by thiophene 2 sulfonamide and sufani-
lamide

J.Biol.Chem. 1945 158 : 567

DEBRE R.

Le syndrome de diabète rénal avec rachitisme ostéomalacique incurable et troubles du développement chez l'enfant

Paris 1947 Doin Ed. 1 vol. 66 p.

DEBRE R., ROYER P., LESTRADET H.

Les insuffisances congénitales du tubule rénal chez l'enfant

Sem. des Hôp.Paris 1956 237 p. 7

DELAITRE R.

Néphrocalcinose radiologique visible

Discussion étiologique

Arch. Frse de Péd. 1955 12 : 903

DENT C.E., FLYNN F.V., NAVARRO HJ.D.N.

Hypercalcemia and impairment of renal
function in generalized sarcoidosis
Brit.Med.J. 1953 2 : 808

DENT C.E.

Rickets and osteomalacia from renal
tubular defects
J.Bone and Joint Surg. 1952 34 B 266

DE TONI

Acidose rénale idiopathique avec néphro-
calcinose, pseudoparalysie, nanisme, ra-
chitisme, dystrophie adipo-génitale
Ann.Ped. 182 : 63 1954

DOXIADIS S.A.

Idiopathic renal acidosis in infancy
Arch.Dis.Child. 1952 27 : 409

DURANT P., BRUNI R., SORANI E., CUSMANO F.
de MARCO B., BARBIERI A.

Studi sull'acidosi renale, effetti
renali e blocco degli effetti renali
mediante la somministrazione di diffe-
renti dosi di acetazolamide
Min.Pediat. 1955 7 : 467

EGGLETON M.G.

Some factors affecting the acidity of
urine in man
J.of Physio. 1947 106 : 456

ELLSWORTH R., HOWARD J.E.

Studies on the physiology of the para-
thyroid glands
Bull.J.Hopkins Hosp. 1934 55 : 286

ENGEL W.J.

Nephrocalcinosis
J.Am.A. 1951 145 : 288

EVANS P.R.

Nephrocalcinosis in infancy
Proceed..of Roy.Soc.Med. 1949 42 : 559

EVANS B.M., MACPHERSON C.R.

Some obs. on acetazolamide induced nephro-
calcinosis in rat
Brit.J. of Expe.Med. 37 : 38 1956

FABER H.K., ABRAMSON M., SILVERBARG R.J.

The Butler-Albright syndrome of tubular
nephropathy
Stanford Med.Bull. 1948 6 : 157

FALBRIARD A., MULLER A.F., ENGEL E.

Effets métaboliques d'un inhibiteur
de la carbo-anhydrase associé à une
surcharge en K
Rev.Frse d'études Clin. et Biol. 1956
1 : 29.

FALBRIARD A.

Action rénale des sulfamides inhibiteurs
de la carbo anhydrase
Praxis 1954 43 : 265

FANCONI G.

Tubular insufficiency and renal dwarfism
Arch.Dis.Child. 1954 29 : 1

FANCONI G., CADDELLARI E., MENANG, CRAMER R.

Congenitale hypoplasie bei der nieren
mit symptomen eines Morbus Cushing mit
eines Morbus Lightwood-Albright
Helv.Paed.Acta 1952 7 : 350

FANCONI G., von ALBERTINI A., ZELLWEGER

Osteopathia acidotica pseudorachitica
Helv.Paed.Acta 1948 3 : 95

FANCONI G., HANHART, von ALBERTINI A., DOLIVO,
PRADER

Nephronenphritis with primary tubular
and secondary total renal insufficiency
Helv.Paed.Acta 1951 6 : 1

FEY B., LEGRAIN M.

Hyperchlorémie plasmatique et lithiase
rénale

Rev.Frse Etudes Clin. et Biol. 1956

1 : 406

Perturbations électrolytiques dans

l'insuffisance rénale en urologie

J.d'Uro. 1954 60 : 803

FLOYD C., SILDIN, COPENHAVER

Ammonia excretion during Cl NH_4 acidosis

J. of Clin.Invest. 1955 34 : 20

FOSS G.L., PERRY C.B., WOOD F.J.Y.

Renal tubular acidose

Quart.J.Med. 1956 25 : 185

GABRIELSEN L.H.

Idiopathic renal acidosis

Acta Paed. 1954 43 : 198

GALAN E.

Acidosis renal hyperchloremiaa provocado
for hyper vitaminosis D y effects cura-
tivo de l'1.C.T.H.

Rev.Cutana de Ped. 1945 27 : 199

GOVAN A.D.T.

Nephrocalcinosis associated with hyper-
chloremia and low plasma bicarbonate

Quart.J.Med. 1950 19 : 277

GILMAN A., BRAZEAU P.

The role of the kidney in the regulation
of acid base metabolism

Am.J.Med. 1953 15 : 765

GREENSPRAN E.M.

Hyperchloremic acidosis and nephrocalcinosis, the syndrome of pure lower nephron insufficiency
Arch.Int. Med. 1949 83 : 271

HAENSEL W.

Über einen Fall von nephrokalzinose mit hyperchlorämie und azidose
Zschr. Uro. 1954 47 : 416

HARRISSON H.E. and H.C.

Inhibition of urine citrate excretion and production of renal calcinosis in the rat by Diamox administration
J.Clin.Invest. 1955 34 : 1662

HARTMANN A.F.

Clinical studies in acidosis and alkalosis
Ann.Inter.Med. 1939 13 : 940

HOFFMAN W.S., PARNELEE A.H., GROSSMAN A.

Mechanism of production of acidosis in premature infants by protein milk
Am.J.Dis.Child. 1948 75 : 637

HOWARD T.L.

Renal rickets or renal dwarfism
Am.J.Surg. 1948 40 : 323

HUTCHINSON J.H., Mac DONALD A.M.

Chronic acidosis in infants due to renal tubular deficiency, its association with metastatic calcification
Acta Paed. (Uppsala) 1951 40 : 771

HUISMAN T.H., VRIES J.A.

De Een geval van chronische nierinsufficiëntie met nephrocalcinosis
Maandsch. voor Kinder (Leiden) 1954 22 : 1

- HUNGERLAND H., SCHMIDT G.W., WEBER H.
Renal acidosis mit amino acidurie nach
carbanhydrase Nennung mittel Diamox
Mnsch.Kinder 1955 103 : 64
- ISRAELS S., DELORY G.E., GOURLEY B.
Induced renal hyperchloremic acidosis
Pediatrics 1950 13 : 689
- ISRAELS S., MUTH H., ZEAVIN I.
Nephrolithiasis with renal tubular
failure
Am.J.Dof Dis. Children 1949 78 : 389
- JAMES J.A.
Renal tubular disease with nephrocalci-
nose
A.M.A. J. of Dis. in Child. 1956 91 :
601
- JENSON R.L., TOBIAS G.J. , GREANCY J.F., REL
RELMAN A.S., SCHWARTZ W.B.
Renal tubular function during severe
metabolic acidosis
Am.J.Phys. 1954 179 : 188
- JEUNE M., CHARRAT A.
L'acidose rénale idiopathique du nour-
risson (syndrome de Lightwood)
Pediatrie 1956 XI : 205
- JESSERER H.
Die atiologische differenzierung der
hyperkalkurie nephrolithiasis und
nephrokalzinose
Urin.Klin-Woch. 1954 (56) : 385
- JEZEQUEL Ch.
L'épreuve de charge en Cl NH_4 chez
l'enfant et le nourrisson (intérêt
dans l'étude des insuffisances du tubu-
le rénal)
Thèse Dact. 1956 n° 106

JUROW S.S., WARTHEN R.O.

Renal hyperchloremic acidosis with
nephrocalcinosis and renal rickets in
a 6 year old boy
Ped. 1955 16 : 67

JUSTIN-BESANÇON L.

Les fonctions internes du rein
Paris Masson Ed. 1930

KAYE M.

The effect of a single dose of the
carbonic anhydrase inhibitor in renal
disease
J.of Clin. Invest. 1955 34 : 277

KELSEY W.M., REINHARDT J.B., FISCHER J.

Chronic acidosis of renal origin in
infancy
Pediatrics 1950 5 : 689

H.W. KUNTZ, M.W. CHEUNG, E.L. PRATT

Idiopathic hyperchloremic acidosis
J. of Ped. 1958 52 : 434

LATNER A.L., BURNAND E.

Idiopathic hyperchloremic renal acido-
sis of infants
Quart.J.Med. 1950 19 : 285

LAWRIE T.

Nephrocalcinosis (report a case of
showing an apparent response to citrate
therapy)
Glasgow Med. J. 1954 35 : 128

LEONARD F., ORLOFF J.

Regulation of ammonia excretion in
the rat
Am.J.Physio. 1955 182 : 130

- LICHTWITZ A., de SEZE St., BORDIER Ph.
L'hypercalciurie provoquée test dynamique d'exploration du squelette
Sem. des Hôp. Paris 1955 71 : 3789
- LIGHTWOOD R., MAC LAGAN N.F., WILLIAMS J.G.
Persistent acidosis in an infant
Proceed of Roy. Soc. Med. 1934 27 : 410
- LIGHTWOOD R.
Calcium infarction of kidneys in infants
Arch. of Dis. Child. 1935 10 : 205
- LIGHTWOOD R., PAYNE W.W., BLACK J.A.
Infantile renal acidosis
Pediatrics 1953 12 : 629
- LIGHTWOOD R., PAYNE W.W.
Idiopathic hypercalcemia in infants
Arch. Dis. in Child. 1952 27 : 302
- LOGAN J.B.
Hyperchloremic acidosis with nephrocalcinosis
Ulster Med. J. 1951 20 : 58
- LOWE C.U., TERREY M., Mac MACHLAN E.A.
Oculo-cerebro-renal syndrome
Am. J. Dis. Child. 1952 82 : 164
- Mac CUNE D.J., PRAY L.G.
Nephrocalcinosis with chronic tetany
Am. J. Dis. Child. 1940 60 : 993
- Mac GREGOR M.C.
Some observations concerning renal calcification in infancy
Arch. Dis. Child. 1948 23 : 145
- MATEN T.A., WADSWORTH B.C., YALE E.K., ALONSO L.G.
Carbonic anhydrase inhibition
Bull. John Hopk. Hosp. 1954 95 : 199

MARTINO

Nephrocalcinosis no hiperparatiroidea
Rev.Clin.Esp. 1953 p. 167

MOLLARET P., GOULON M., RAPIN M.

Quadriplégie, hypokaliémie et acidose
hyperchlorémique après ureterosigmoï-
dostomie
Revue Neuro. 1956 95 : 345

MORTENSEN J.D., EMMET J.L., BAGGENSTOSS

Clinical aspect of nephrocalcinosis
Proceed. of Staff Meet of Mayo Clin.
1953 28 : 305
Nephrocalcinosis
J. of Uro. 1954 71 : 398

OLOW I., PAULSEN L.

Renal hyperchloremic acidosis
Acta Ped 1958 47 : 76

ORLOFF J., BERLINER R.W.

The mechanism of the excretion of ammo-
nia in the dog
J. of Clin.Invest. 1956 35

PAYNE W.W.

Persistent acidosis in infancy
Arch.Dis.Child. 1948 23 : 145
Renal tubular defects in childhood
Pediatrics 1956 17 : 84

PETERMAN G.

Chronic pyelonephritis with renal
acidosis
Am.J.Dis.Child. 1945 69 : 291

PHILIPS R.N.

Primary diffuse parathyroid hyperplasia
in infant of 4 months
Pediatrics 1948 2 : 428

PINES K.L., MUDGE C.H.

Renal tubular acidosis with osteomalacia
Am.J.Med. 1951 11 : 302

PITTS N.H.J., SCHULTE J.W., SMITH D.R.

Nephrocalcinosis in a father and 3 children
J. of Urology 1955 74 : 208

PITTS R.F., LOTSPEICH W.D., SCHIESS W.A., AYER J.L.

The renal regulation of acid base balance
in man 1) nature of the mechanism for acidifying the urine
J.Clin.Invest. 1948 27 : 48
2) Factors affecting the excretion of titrable acid by the normal human subject
J.Clin.Invest. 1949 28 : 35

PITTS R.F., ALEXANDER R.S.

Nature of renal tubular mechanism for acidifying the urine
Am.J.Physio. 1945 144 : 239

PITTS R.F., LOTSPEICH W.D.

Factors governing the rate of excretion of titrable acids in the dog
Am.J.Physio. 1946 147 : 481

PITTS R.F.

Acid base regulation by the kidneys
Am.J.Med. 1950 9 : 356

POLONOWSKI M., BIZARD, BOULANGER

Compte rendu Soc.Biol. 1933 112 : 193

POWELL B.W.

Nephrocalcinosis in infancy
Proc. Roy.Soc.Med. 1949 42 : 559

PRADER V.A., GAUTIER E.

Electrolytstoffwechsel und therapie de Lightwood-syndrom
Helv.Paed. Acta 1955 10 : 224

PRATT E.L., GREEN B.B., NEUHAUSER E.B.D.

Hypercalcaemia and idiopathic hyperplasia
of parathyroid glands in infant
J.Pediat. 1947 30 : 388

RAPOPORT S.

Role of overventilation in diseases of
infancy
Ann.Paed. 1951 176 : 137

RECTOR F.C., SELDIN D., COPENHAVER J.H.

The mechanism of ammonia excretion
during ammonium chloride acidosis
J.Clin.Invest. 1955 34 : 20

RENDLE-SHORT J.

Idiopathic renal acidosis in twins
Arch.Dis.Child. 1953 28 : 55

REYNOLDS T.B.

Nephrocalcinosis and acidity of the
urine
J. of Uro. 1955 74 : 257

RICHET J.

L'acidose rénale
Presse Méd. 1957 65 : 641

ROSENBAUM D.

Chronic glomerulonephritis with severe
renal tubular calcification
Am.J. of Med.Science 1951 p. 319

RUBIN M., BRUCK E.

Maturation of renal function in child-
hood
J.Clin.Invest. 1949 28 : 1144

RULE C., GROLLMANN A.

Osteonephropathy
Ann.Int.Med. 1944 20 : 63

RUTLEDGE, KLINDBERG, HEIDEMAN

Nephrocalcinosis and pseudomonas acroginosa pyelonephritis
J. of Ped. 1949 35 : 88.

SARTORIUS O.W., ROEMMELT J.C., PITTS R.F.

The renal regulation of acid base balance in man

J.Clin.Invest . 1949 28 : 423

SCHREINER G.E., SMITH L.H., KYLE L.H.

Renal hyperchloremic acidosis familial occurrence of nephrocalcinosis
Am.J.of Med. 1953 15 : 122

SCHWARTZ W.B., WALLACE W.M.

Role of carbonic anhydrase in renal tubular reabsorption of bicarbonate
Am.J.Med. 1953 14 : 526

de SEZE St. , RYCKWART A.

Maladies des os : lésions osseuses des néphropathies tubulaires chroniques avec acidose sans insuffisance glomérulaire
Coll.Med.Chir.Flammarion Ed. 1954
p. 380

SCHLESINGER B., N. BUTLER, J. BLACK

Idiopathic hypercalcemia
Helv.Acta Paed. 1953 7 : 335

SHOHL A.F.

Effect of acid base content of diet upon production and cure of rickets with special reference to citrates
J.Nat. 1937 14 : 69

SHORR E.

Relationship Between the urinary excretion of citric acid and calcium
Science 1942 96 : 587

SMITH L.H., SCHREINER G.E.

Studies on renal hyperchloremic acidosis

J. of Lab. and Clin.Med. 1954 43 : 347

SMYTH F.C., GOLDMAN L.

Renal rickets with metastatic calcification and parathyroid dysfunction

Am.J.Dis.Child. 1934 48 : 596

STAHL J., HJAHN H., MAURER C.

Acidose hyperchlorémique et insuffisance tubulaire distale au cours de rétention vésicale incomplète

Chronique Gaz.Med.France 1955 62 : 631

STAPLETON I.

Idiopathic renal acidosis in an infant with excessive loss of bicarbonate in the urine

Lancet 1944 1 : 683

The response of idiopathic renal acidosis to oral Na lactate

Acta Paed. 1954 4,3 : 49

SELYE H., BOIS P.

On the participation of the adrenal cortex in the reproduction of experimental nephrocalcinosis

Acta Endo. 1956 22 : 330

SOUTHWORTH H.

Acidosis association with the administration of para amino-benzene sulfonamide

Proc.Soc.Exp.Biol. and Med. 1937 36:58

SWOBODA W.

Die genuine vitamin D resistente Rachitis
Wien Bonn 1956

TALBOT N.B., SOBEL E.H., Mac ARTHUR J.W.,
CRAWFORD J.D.

Functionnal endocrinology
Harvard Univ.Press Cambridge Massa-
chusetts 1952

THACHTER L.

Hypervitaminose D.
Lancet 1936 1: 20

Van SLYKE D.D., PHILIPPS R.A., HAMILTON

Glutamine as source material of urina-
ry ammonia
J. Bioch. 1943 150 : 481

VIVIEN P.

L'anhydrase carbonique et ses inhibi-
teurs
Ann.Med. 1955 n° 1

WALTON Lu., BERGSTROM M.H.

Effects of Diamox on electrolytes ex-
cretion and body composition in the
rat
Am.J.Dis.Child. 1954 88 : 631

WEBER H.

Medikamentös ausgelöste hyperchlorämische
acidose
Helv.Paed.Acta 1955 10 : 205

WENGER J., KIRSNER J.B., PALMER W.L.

Milk-alkali syndrom (Burnett's syndrom)
Am.J.Med. 1958 24 : 161

WILLIAMS R.H., HENRY C.

Nephrogenic diabetic insipidus trans-
mitted by femal and appearing during
infancy in males
Am.Int.Med. 1947 27 : 84

WOOD F.J.

Ammonium chloride acidosis
Clin.Science 1955 14 : 81

ZEMAN F.D., FRIEDMAN W., MANN L.F.

Kidneys changes in pyloric obstruction
Proc.New-York Path.Soc. 1924 24 : 41

ZWEGMULLER E., ROSSLER H.

Chronische vita.D resistente Rachitis
mit nephrocalcinose
Helv.Paed.Acta 1954 9 : 28

ZELLWEGER H., FARAH F., ACRA

Secondary renal hyperchloremic acidosis
complicated by impairment of the other
tubulare functions
Helv.Paed.Acta 1955

